



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
COORDENAÇÃO DE PESQUISA

PROGRAMA INSTITUCIONAL DE BOLSAS DE INICIAÇÃO
CIENTÍFICA – PIBIC

**INVESTIGAÇÃO DE DETERMINANTES EPIDEMIOLÓGICOS E
MOLECULARES, DA VIA DO TREM, NA GRAVIDADE E RESPOSTA
TERAPÊUTICA DA LEISHMANIOSE VISCERAL EM SERGIPE**

**Padrões de distribuição espaço-temporais e fatores associados à
morbimortalidade por LV em Sergipe**

Área do conhecimento: Ciências Biológicas
Subárea do conhecimento: Imunologia
Especialidade do conhecimento: Imunologia celular

Este projeto é desenvolvido com bolsa de iniciação científica
PIBIC/CNPq

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Tatiana Rodrigues de Moura
Autor: Rogério Silva Santos

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	3
2. OBJETIVO	5
3. METODOLOGIA	6
4. RESULTADO E DISCUSSÃO	10
5. CONCLUSÕES	21
6. PESPECTIVAS DE TRABALHOS FUTUROS.....	22
7. OUTRAS ATIVIDADES.....	22
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICA	23

1. INTRODUÇÃO

Doenças tropicais negligenciadas (DTN) corresponde a um grupo de 19 doenças provocadas por vírus, bactérias, helmintos e protozoários endêmicas em 149 países localizados em áreas tropicais e subtropicais. São assim denominadas por serem relacionadas à pobreza, esquecidas pelo poder público e também pela indústria farmacêutica, pois os medicamentos direcionados para essas doenças são de baixo retorno financeiro (WENG, CHEN E WANG, 2018; WHO, 2012).

As DTNs são danosas não apenas à esfera biológica dos indivíduos, mas também aos âmbitos econômico e social. Essas doenças podem provocar cegueira, desnutrição, deficiência física, além de impactar o crescimento, desenvolvimento cognitivo, limitando as potencialidades dos doentes. Similarmente, contribuem para a perda de *status* social e produtividade de trabalhadores, favorecendo a perpetuação do ciclo da pobreza (LENK et al., 2016; MITRA; MAWSON, 2017).

A leishmaniose visceral (LV), assim como outras DTNs, está relacionada com mudanças ambientais, ocupações desordenadas e condições precárias de vida. É uma zoonose crônica de elevada incidência e letalidade quando não diagnosticada e tratada em tempo oportuno (CAVALCANTE et al., 2020). A LV é causada pelo parasito *Leishmania infantum*, cujo principal reservatório em ambiente urbano é o cão doméstico. A transmissão ocorre com a picada do flebótomo (*Lutzomyia longipalpis*) infectado, provocando uma infecção sistêmica com quadros clínicos variados entre os humanos (BISPO et al., 2020).

No mundo, a estimativa anual da LV é de 50 mil a 90 mil novos casos. No ano de 2018, as Américas notificaram 3.562 casos novos, sendo 97% registrados no Brasil (OPAS, 2019; WHO, 2020). A região Nordeste do Brasil concentrava na década de 90 cerca de 90% dos casos registrados no país, entretanto, com a mudança de perfil de distribuição das pessoas no território, esse número caiu para pouco mais de 43% em 2012 com a expansão da LV para áreas urbanas e periurbana de outras regiões (BRASIL, 2016). O estado de Sergipe, quarto estado com maior número de casos do Nordeste, apresenta elevada letalidade por volta

de 16%. Foram registrados 59 casos entre janeiro e outubro de 2018, dos quais 10 evoluíram para o óbito (SERGIPE, 2018).

Diante disso, o propósito desse trabalho é analisar a dinâmica temporal, espacial e espaço-temporal, além de fatores demográfico associados a leishmaniose visceral humana no estado de Sergipe.

2. OBJETIVO

- Analisar os cenários epidemiológicos e os fatores associados à morbimortalidade por LV.

Hipótese: a morbimortalidade da LV está correlacionada aos determinantes sociais da saúde, tais como os fatores socioeconômicos, demográficos e de assistência à saúde.

- Avaliar as tendências e espaciais e temporais da morbimortalidade e letalidade por LV e da coinfeção LV-HIV.

Hipótese: a distribuição espacial da ocorrência da LV nos municípios de Sergipe não é aleatória (princípio da independência espacial), mas está correlacionada aos determinantes sociais da saúde, tais como os fatores socioeconômicos, demográficos e de assistência à saúde.

3. METODOLOGIA

3.1 TIPO E ÁREA DE ESTUDO

Trata-se de um estudo do tipo ecológico de base populacional e de série temporal (2000 - 2017) onde cada um dos 75 municípios do estado de Sergipe fora considerado uma unidade de estudo. Sergipe é o menor estado da federação, com área de 21.926,908 km² e população estimada de 2.298.696 habitantes (IBGE, 2020).

3.2 FONTE DOS DADOS

Os dados foram obtidos através do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), através do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS). A malha cartográfica para a elaboração dos mapas temáticos foi obtida, em formato *shapefile*, através do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2020).

3.3 MEDIDAS DO ESTUDO

A principal variável do estudo foi a taxa de incidência. Essa taxa foi calculada por ano, considerando o número de novos casos naquele ano dividido pelo número da população total do estado e em seguida multiplicado por 100.000. A incidência trienal foi calculada pela média ponderada simples da incidência dos triênios.

A estratificação de risco foi classificada em transmissão esporádica (<2,4 casos por 100.000 habitantes), transmissão moderada (≥2,4 casos por 100.000 habitantes) e intensa (≥4,4 casos por 100.000 habitantes), como preconiza o Guia de Vigilância Epidemiológica do Ministério da Saúde (BRASIL, 2019).

A taxa bruta foi calculada através da soma de todos os casos do período, dividido pela população estimada no mesmo período. Como o propósito de reduzir as flutuações aleatórias, foi usado o método Bayesiano Empírico Local, que

suaviza as taxas brutas e confere a maior estabilidade das taxas, principalmente nos municípios que possuem populações menores (ASSUNÇÃO et al., 1998).

Os óbitos por causa primária a LV, óbitos associados, letalidade, assim como a porcentagem de coinfeção LV/HIV são as medidas secundárias. O perfil epidemiológico foi caracterizado pelas seguintes variáveis: sexo, faixa etária, cor de pele, zona de residência, escolaridade e evolução.

3.4 ANÁLISES DAS TENDÊNCIAS TEMPORAIS

A análise das tendências temporais foi feita usando modelos de regressão linear segmentada (*joinpoint*), com escolha do melhor seguimento da reta pelo teste de permutação de Monte Carlo, com base naquele modelo que apresentou o maior coeficiente de determinação de resíduos (R^2). O cálculo da variação percentual anual (APC – *annual percent change*) foi realizado para os segmentos da reta. Considerou as tendências como significativas quando apresentaram $p < 0,05$ e seus intervalo de confiança de 95% não incluíram o valor zero. A variação anual média média (AAPC – *average annual percent change*) foi obtida pela média geométrica da APC, com pesos iguais para cada comprimento em cada intervalo de tempo definido.

O ano de ocorrência fora considerado como variável independente dos eventos. As taxas brutas de prevalência da população geral, assim como as taxas brutas de incidência (na população geral, por sexo e por faixa etária), percentual de casos de coinfeção LV-HIV, letalidade na população geral, proporção de municípios com transmissão foram considerados como variáveis dependentes.

3.5 ANÁLISE ESPACIAL

Os mapas coropléticos para a análise espacial foram elaborados com a distribuição das taxas brutas de incidência bruta suavizadas. A identificação de padrões de ocorrência da LV foi realizada calculando o Índice de Moran Global (I), com a finalidade de buscar a presença de aglomerados de casos de alto e baixo risco, através da autocorrelação espacial. Para tanto, foi utilizada uma matriz de proximidade com o critério de contiguidade.

Quando identificada uma autocorrelação, o Índice de Moran Local (LISA) foi usado com a finalidade de cruzar as taxas das cidades com taxas de transmissão elevada e para gerar um diagrama com quatro quadrantes (Q1 – Q4) com a dispersão dos casos. O primeiro quadrante (Q1) apresenta valores positivos e média positiva (alto/alto), Q2 apresenta valores negativos e médias negativas (baixo/baixo). O quadrante Q3 apresenta valores positivos e médias negativas (alto/baixo), enquanto Q4 possui valores negativos e médias positivas (baixo/alto). Os quadrantes Q1 e Q2 indicam uma relação positiva entre os pontos espaciais, isso significa que há áreas de concordância, enquanto Q3 e Q4 representam pontos negativos de associação espacial.

3.6 ANÁLISE ESPAÇO-TEMPORAL

O propósito dessa análise foi identificar aglomerados espaço-temporais de alto risco de transmissão de LV e correlacionar esse risco com a vizinhança. Para tanto, foi utilizada a estatística de varredura do tipo espaço-temporal retrospectivo com o modelo de distribuição de probabilidade de Poisson no software SaTScan™ 9.6. Este último foi usado com os seguintes parâmetros: tempo de agregação de um ano, ausência de sobreposição de geográfica dos clusters, aglomerados circulares, aglomerado espacial com tamanho máximo de até 50% da população em risco, e por último, cluster temporal com tamanho máximo de até 50% do período estudado.

Os aglomerados primários, ou mais prováveis, foram identificados através do teste da razão logarítmica de verossimilhança (LLR) e representado no mapa. Considerou significativos aqueles resultados com valor de $p < 0,05$ com 999 simulações de Monte Carlo (KULLDORFF, 1997).

3.7 ASPECTOS ÉTICOS

O presente trabalho foi aprovado pelo comitê de Ética da Universidade federal de Sergipe (CAAE: 97770318.0.0000.5546; Parecer: 2.897.525). Além disso, o esse trabalho analisa dados secundários, sem a possibilidade de

identificação do paciente, portanto dispensa a aplicação de termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

3.8 SOFTWARES

Os dados foram armazenados no Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft Corporation; Redmond, WA, EUA). Os mapas coropléticos foram gerados no QGis 3.4.11 (QGis Development Team; Open Source Geospatial Foundation Project). As análises espaciais foram realizadas em dois softwares, são eles: O TerraView 4.2.2 (Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais, INPE, São José dos Campos, SP, Brasil) e o GeoDa™ 1.14 (Center for Geospatial Analysis and Computation). A análise das tendências temporais foram feitas no Joint Point Regression™ 4.6 (US National Cancer Institute, Bethesda, MD, EUA). E, por último, a análise de varredura espaço-temporal. Essa foi realizada no SaTScan™ 9.6 (Harvard Medical School, Boston and Information Management Service Inc., Silver Spring, MD, EUA).

4. RESULTADO E DISCUSSÃO

Entre os anos de 2000 e 2017, um total de 1.009 casos de LV foram confirmados em Sergipe (Tabela 1). As características predominantes dos casos de LV no estado foram: sexo masculino (66,3%), crianças e adolescentes (55,2%), de cor de pele não branca (68,98%), residentes em área urbana (61,84%), de baixa escolaridade (40,14%) e que evoluíram para a cura (82,16%). A letalidade geral de LV no período foi 11,1% (112 óbitos) e foram notificados 41 casos (4,06%) de coinfeção LV-HIV (Tabela 1).

Tabela 1. Características da população.

Variáveis	n = 1,009 n (%)
Entrada	
Casos novos	907 (89,9)
Recidiva	42 (4,16)
Transferência	5 (0,49)
Ignorado/Branco	55 (5,45)
Sexo	
Masculino	669 (66,3)
Feminino	340 (33,7)
Ignorado/Branco	-
Idade	
0-4 anos	282 (27,95)
5-19 anos	275 (27,25)
20-39 anos	255 (25,27)
40-59 anos	150 (14,87)
≥ 60 anos	46 (4,56)
Ignorado/Branco	1 (0,1)
Raça/cor da pele	
Branco	111 (11)
Não branco	696 (68,98)
Ignorado/Branco	202 (20,02)
Zone	
Urbana	624 (61,84)
Rural	335 (33,2)
Periurbana	32 (3,17)
Ignorado/Branco	18 (1,78)

Escolaridade	
< 8 anos	405 (40,14)
≥ 8 anos	141 (13,97)
Ignorado/Branco/N.A	463 (45,89)
Coinfecção LV-HIV	
Sim	41 (4,06)
Desfecho	
Cura	829 (82,16)
Abandono	13 (1,29)
Óbito	112 (11,1)
Transferência	10 (0,99)
Ignorado/Branco	45 (4,46)

As tendências temporais estão apresentadas na tabela 2, as taxas de prevalência (AAPC: -3,1; IC95%: -10,9 a 5,3) e de incidência de LV (AAPC: -1,7; IC95%: -9,9 a 7,4), na população geral, mantiveram-se estáveis. Não houve incremento anual significativo quando considerados os sexos e nem nas faixas etárias de 5 a 19 anos e de 20 a 39 anos. Cabe destacar que a incidência de LV apresentou-se crescente entre adultos de 40 a 59 anos (APC: 8,2; IC95%: 3,4 a 13,3) e decrescente na faixa etária menor de 4 anos (APC: -62,7; IC95%: -83,1 a -17,6).

O número de casos prevalentes na zona urbana foi crescente (APC: 3,6; IC95%: 2,4 a 4,8) e na zona rural (APC: -7,1; IC: -8,6 a -5,5). Embora a mortalidade tenha sido estável (APC: 3,8; IC95% 0 a 7,7) a letalidade foi crescente (APC: 3,9; IC95% 0,3 a 7,6). Apesar de t

Tabela 2. Tendências temporais dos indicadores epidemiológicos de LV.

Indicador/variável	Período	Período segmentado	Tendência	Período completo	
		APC (95%CI)		AAPC (95%CI)	Tendência
Taxa de prevalência geral bruta (por 100,000 hab.)					
	2000-2002	-38,2 (-70,3 a 28,7)	Estável	-3,1 (-10,9 a 5,3)	Estável
	2002-2017	2,8 (-0,9 a 6,7)	Estável		
Taxa de incidência bruta (por 100.000 hab.)					
Geral	2000-2002	-31,6 (-68.6 a 48,9)	Estável	-1,7 (-9,9 a 7,4)	Estável
	2002-2017	3,2 (-0,4 a 7,0)	Estável		
Sexo					
Masculino	2000-2017	2.4 (-0,8 a 5,8)	Estável		
Feminino	2000-2017	-3,1 (-3,1 a -6,4)	Estável		
Idade					
≤ 4 anos	2000-2002	-62,7 (-83,1 a -17,6)	Decrescente	-5,7 (-17,5 a 7,8)	Estável
	2002-2007	32,2 (-9,1 a 92,3)	Estável		
	2007-2017	-4,1 (-11,3 a 3,7)	Estável		
5-19 anos	2000-2017	-1,4 (-5,0 a 2,4)	Estável		
20-39 anos	2000-2017	2,5 (-1,4 a 6,7)	Estável		
40-59 anos	2000-2017	8,2 (3,4 a 13,3)	Crescente		
Proporção de casos prevalentes na zona urbana					
	2000-2017	3,6 (2,4 a 4,8)	Crescente		
Proporção de casos prevalentes na zona rural					
	2000-2017	-7,1 (-8,6 a -5,5)	Decrescente		
Taxa de mortalidade bruta (por 100.000 hab.)					
	2000-2017	3.8 (0 a 7,7)	Estável		
Letalidade					
	2000-2017	3.9 (0,3 a 7,6)	Crescente		
Proporção de municípios com transmissão					
	2000-2017	1,2 (-1,2 a 3,6)	Estável		

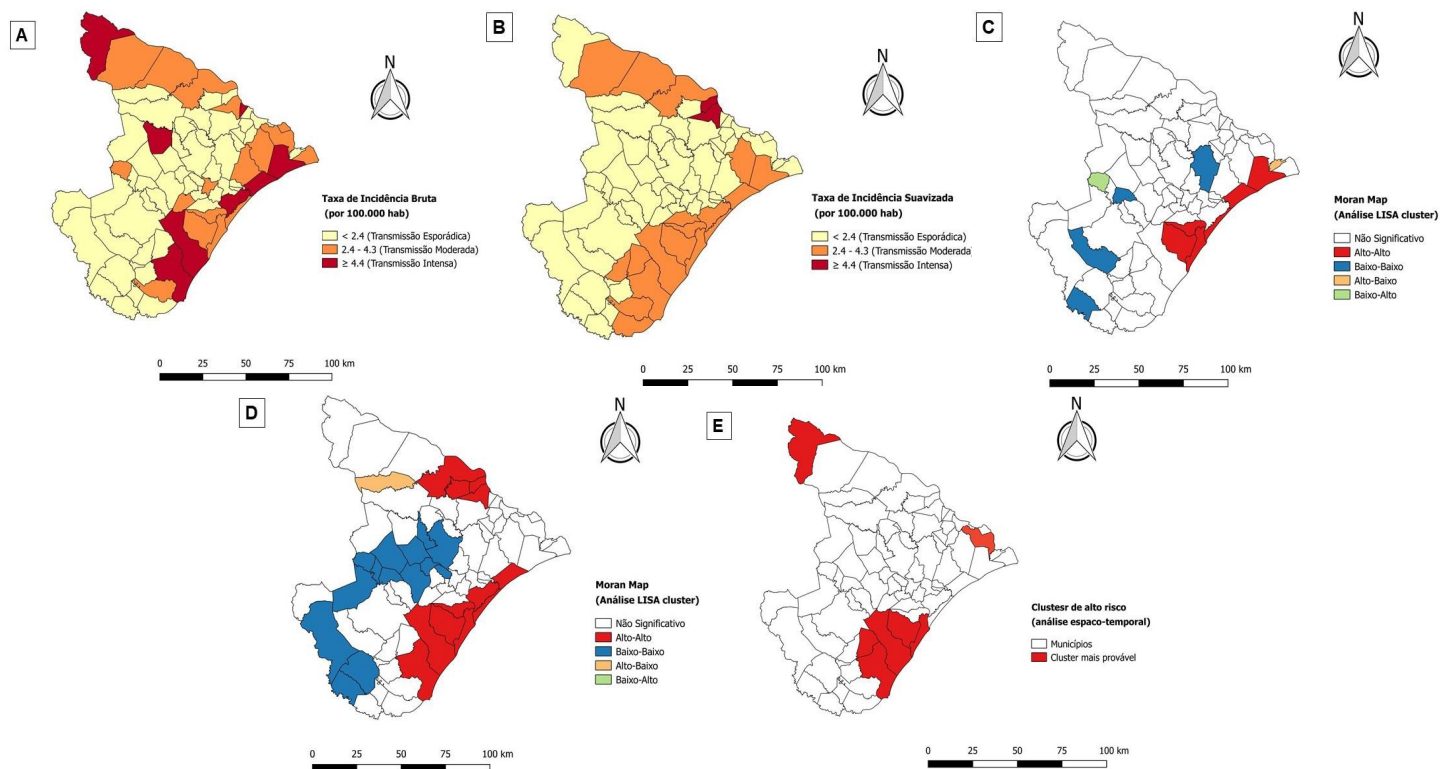
Apesar da presença da taxa de mortalidade, não foi possível realizar as análises espaciais em decorrência da discordância dos dados obtidos Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) e no SINAN. O resultado das demais análises espaciais foram expressos em mapas coropléticos (Figura 1). A figura 1A representa a taxa de incidência bruta da LV na população geral, foi observado que 8 municípios apresentaram transmissão intensa e em 17 municípios a transmissão foi moderada, respectivamente. As taxas incidência bruta foram suavizadas (Figura 1B) para diminuir as flutuações das taxas bruta, uma vez que os municípios possuem densidades populacionais diferentes. Tanto os municípios com taxa de incidência geral, como a suavizada, localizaram-se majoritariamente na região costeira e de fronteira com Alagoas.

As análises de autocorrelação espacial foram realizadas pelo Índice de Moran Local (LISA), com o propósito de identificar as dependências espaciais das taxas de incidência entre os municípios, sendo representadas nas Figuras 1C e 1D a autocorrelação bruta e suavizada, respectivamente, municípios com quadrantes Q1 e Q2, entretanto foram identificados mais quadrantes com o Índice de Moran Local suavizado. Os municípios com quadrantes Q1 são municípios em que a taxa de transmissão alta que formam os agregados espaciais, e foram identificados principalmente no litoral e na fronteira com Alagoas. Já os municípios com quadrantes Q2 municípios com quadrantes Q2, representa uma correlação positiva, ou seja, são municípios circunvizinhos que formam os agregados espaciais com baixa taxa de transmissão, foram principalmente identificados no interior do estado e agreste sergipano.

Por fim, foi realizado a estatística de varredura que identificou quatro aglomerados espaço-temporais estatisticamente significativos de novos casos de LV na população geral. Os aglomerados estão visualizados na Figura 1E e descritos na Tabela 3. O aglomerado primário foi o que incluiu o maior número de novos casos (308) entre os anos de 2007 e 2015 dos municípios Aracaju, Estância, Itaporanga d'Ajuda, Salgado e São Cristóvão, com uma taxa de incidência anual bruta de 4,4/100.000 habitantes ($RR = 2,2$; $p < 0.001$). Os demais aglomerados foram identificados em: Canindé de São Francisco, com 17

casos (RR = 7,4; p 0,012), Neópolis (RR = 9,8; p 0,014), com 9 casos e Nossa Senhora de Aparecida e São Miguel do Aleixo (RR = 12,2; p 0,029), com 7 casos.

Figura 1: Distribuição espacial e espaço-temporal da LV, em Sergipe (2000-2017).



(A) Taxa de incidência bruta da LV. (B) Taxa de incidência suavizada da LV. (C) Mapa de Moran: análise de cluster espacial do alto risco com taxas brutas e (D) taxas suavizadas de incidências da LV. (E) Análise da varredura espaço-temporal.

Tabela 3. Aglomerados espaço-temporais de casos novos de LV.

Aglomerado	Período	Número de municípios	Municípios	Casos novos	Casos novos esperados	Taxa de incidência anual	RR*	LLR*	p-valor
1	2007-2015	5	Aracaju, Estância, Itaporanga d'Ajuda, Salgado e São Cristóvão	308	172,2	4,4	2,2	56,7	<0,001
2	2002-2008	1	Canindé de São Francisco	17	3,7	11,4	4,7	12,8	0,012
3	2000-2001	1	Neópolis	9	0,9	23,9	9,8	12,4	0,014
4	2000-2001	2	Nossa Senhora de Aparecida e São Miguel do Aleixo	7	0,6	29,8	12,2	11	0,029

*RR: risco relativo. ** LLR: razão logarítmica de verossimilhança.

Mesmo com a existência do Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral (PVCLV) de abrangência nacional, a leishmaniose visceral continua sendo um problema de saúde pública no Brasil. As ações do PVCLV são voltadas para a diminuição da transmissão, mortalidade e letalidade. Entretanto, o que observa é a expansão territorial e a urbanização dessa zoonose (WERNECK, 2016; ZUBEN, DONALÍSIO, 2016).

A análise também identificou que mais de 66,3% dos casos nos 18 anos analisados foram de indivíduos do sexo masculino (Tabela 1). Essa maior incidência da LV em indivíduos do sexo masculino já é descrita na literatura, inclusive já relatado em um trabalho realizado em Aracaju, com identificação de mais de 65% dos casos provenientes de indivíduos do sexo masculino (GÓES, JERALDO, OLIVEIRA, 2013).

O sexo masculino é considerado um fator de risco para o desenvolvimento da LV. As diferenças biológicas, como a modulação do sistema imunológico por hormônios sexuais, importantes para o estabelecimento da infecção e a maior exposição ao vetor relacionadas ao desenvolvimento de atividades ocupacionais e comportamentais em locais próximos aos focos de infecção (BARBOSA, 2016; CLOOTS et al., 2020).

Foi identificado a tendência crescente de casos urbanos em Sergipe. A LV deixa de ser predominantemente rural até a década de 1980, para uma doença com números cada vez mais crescente de casos em centros urbanos. Esse fenômeno estar relacionada principalmente à migração populacional para esses centros, aumento da quantidade de cães, como também a adaptação do vetor à variadas condições climáticas (BRASIL, 2016; HARHAY et al., 2011).

A densidade populacional e o nível de urbanização influenciam o desenvolvimento da LV. Uma população residente em domicílios próximos à regiões de floresta ou com desenvolvimento urbano precário, como ocupação desordenada e falta de saneamento, é mais suscetível ao maior desenvolvimento de casos de LV, justamente porque esses fatores contribuem favoravelmente para a proliferação dos vetores (BELO et al., 2013; LUZ, 2016).

Apesar da maior incidência de casos na população sergipana ter ocorrido em crianças menores de 4 anos, essa se manteve decrescente entre os anos de 2000 – 2002 e estável nos anos seguintes até 2017, sendo a única faixa etária que apresentou tendência crescente foi para adultos de 40 a 59 anos. A maior incidência em crianças decorre da imaturidade do sistema imunológico, acarretando em maior suscetibilidade, essa pode ser agravada pela desnutrição, comum e presente em áreas endêmicas (CAVALCANTE, 2020). Todavia, observa-se a elevada ocorrência de casos em adultos-jovens de centros urbanos (GONTIJO; MELO, 2004).

O aumento de casos em adultos pode ser correlacionado com os casos de coinfeção com o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) (BARBOSAA et al., 2011; CECCARELLI et al., 2018). Nos indivíduos infectados pelo HIV, a LV se apresenta como uma infecção oportunista e podem ser reativadas, em decorrência da imunossupressão provocada por esse vírus (LINDOSO et al., 2016).

Recentemente um estudo realizado no Rio Grande do Norte, constatou a redução da LV isolada e aumento da coinfeção LV-HIV. A incidências de casos em crianças de 0 a 9 anos mostrou-se em declínio e crescente nas demais faixas etárias. Nas crianças, o declínio da LV foi relacionado a melhora do quadro de nutrição e imunizações na infância (LIMA et al., 2018).

Este trabalho também identificou que a maior proporção dos casos ocorreu em pessoas com baixa escolaridade. O baixo nível de escolaridade está associado ao baixo poder aquisitivo e à ausência ou minimizada ações de prevenção, fruto da formação estudantil deficiente, resultando na limitação de potencial epidemiológico (BORGES et al., 2008). Diferente dos casos isolados de LV, os casos de coinfeção LV-HIV são relacionados a melhor escolaridade e condições socioeconômicas (LIMA et al., 2018).

Nos 18 anos analisados, a letalidade se manteve crescente, como resultado de falhas do PVCLV. Um estudo realizado como a população de Aracaju em 2013, identifica a elevada letalidade mesma situação e sugere medidas, como o controle ambiental e do vetor, além da atualização dos profissionais de saúde para

identificação precoce e tratamento oportuno da LV (GÓES, JERALDO, OLIVEIRA, 2013).

A análise espacial mostrou que as maiores incidências nos municípios da região litoral e outros que fazem fronteira com Alagoas, mesorregiões leste e sertão sergipano, respectivamente. Já por meio da análise espacial de varredura, foi possível identificar 4 aglomerados espaciais em Sergipe entre 2000 e 2017. O aglomerado primário é aquele aglomerado de casos que tem a menor probabilidade de ocorrer ao acaso encontrado por meio da razão logarítmica de verossimilhança (LLV) (SOUZA et. Al., 2019). O maior aglomerado identificado em Sergipe ocorreu durante os anos de 2007 a 2015 e abrangeu 5 municípios localizados na região litorânea (Aracaju, Estância, Itaporanga d'Ajuda, Salgado e São Cristóvão), com o número grande de casos. Apesar dos demais aglomerados não terem apresentado elevado número de casos, eles apresentam elevada razão de chance, possivelmente por conta da baixa densidade populacional nos municípios que compõem esses aglomerados.

Sabe-se que a região litorânea do estado é a mais chuvosa (SANTOS et al., 2013), sendo um fator contributivo para a formação de um habitat favorável de reprodução do vetor da leishmaniose e consequentemente para o aumento da transmissão. Em relação à elevada incidência na região do sertão, conhecida pela elevada temperatura e baixa umidade (MENDES et al., 2014), sugere-se a adaptação do vetor às características dessa região, desenvolvendo-se próximo ao homem e aos cães (LIMA, et al., 2018).

Os resultados desse trabalho podem corroborar para entender que o PVCLV tem falhas, pois os resultados obtidos mostram que apesar da prevalência na zona rural e da incidência em menores de 4 anos terem apresentado tendência decrescente e a incidência geral, mortalidade bruta e proporção de municípios com transmissão apresentando tendência estável, a letalidade, incidência em indivíduos com 40-59 anos e a proporção de casos prevalentes em zona urbana possuem tendência crescente.

Os estudos de ecológicos com análise espaço-temporal têm papel muito importante para a visualização multidimensional, identificando áreas com

aglomerados com os maiores risco e facilitando a visão epidemiológica para o entendimento do processo saúde-doença e seus fatores condicionantes. Esse tipo de estudo possibilitam a implementação de ações em saúde e de vigilância em áreas prioritárias para as necessidades da população exposta aos fatores condicionantes, como as ações de prevenção de doenças e promoção de saúde (LIMA et al., 2019; SOUZA et al., 2019).

Em um trabalho do grupo de pesquisa, em processo de publicação, realizou a comparação das áreas de alto risco da LV e com o Índice de Vulnerabilidade Social (IVS) durante o período de 18 anos (2000 a 2017), na região nordeste. Neste trabalho foi constatado a maior ocorrência da LV em regiões com piores IVS. Sergipe apresentou elevado IVS, com correlação positiva entre a transmissão da LV e o IVS (RIBEIRO, 2020).

Dessa forma, fica evidente a importância do trabalho intersetorial como medida de controle da LV que vão além do diagnóstico e tratamento medicamentoso, mas que abrange todos os determinantes e condicionantes, como saneamento básico, deficiência nutricional, baixa escolaridade, animais reservatórios.

No mais, a limitação desse trabalho refere-se à utilização de dados secundários, que podem ser subnotificados e como resultado, as taxas e frequências podem não expressar o valor real.

5. CONCLUSÕES

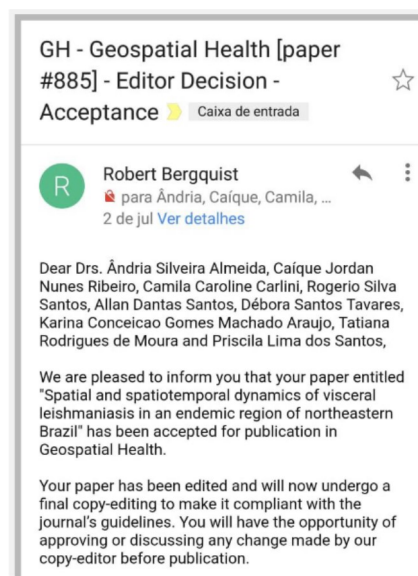
- As características predominantes dos casos de LV no estado foram: sexo masculino, crianças e adolescentes, de cor de pele não branca, residentes em área urbana, de baixa escolaridade e que evoluíram para a cura.
- As tendências temporais das taxas de prevalência e de incidência mantiveram-se estável ao longo dos 18 anos e não apresentaram incremento anual significativo para os sexos e faixas etárias, exceto para adultos de 40 – 59 anos, que apresentou tendência crescente de casos.
- Embora a tendência de mortalidade se manteve estável ao longo dos anos, a letalidade teve aumento significativo, mantendo-se crescente.
- Foram identificados quatro aglomerados espaço-temporais significativos na população em geral, sendo que o aglomerado primário ocorreu entre os anos de 2007 e 2015 dos municípios Aracaju, Estância, Itaporanga d'Ajuda, Salgado e São Cristóvão.
- Diante do exposto descrito acima, é fundamental o desenvolvimento e fortalecimento de medidas capazes de frear o aumento de casos no estado, principalmente nas áreas prioritárias que foram identificadas nas análises neste trabalho. É preciso que a equipe de saúde esteja capacitada para realizar diagnóstico precoce e iniciar o tratamento de forma imediata. É importante também, através de ações de educação em saúde, estimular que a população para que esta esteja engajada para romper com o ciclo de transmissão da LV. É preciso ações intersetoriais e intergovernamentais para agir sobre os determinantes e condicionantes, que em muitas das vezes são comuns a outras doenças infecciosas. É necessário o investimento em pesquisa, para continuar a busca de medidas capazes de contenção do mosquito transmissor, para o desenvolvimento de vacinas, dentre outras importantes contribuições.

6. PERSPECTIVAS DE TRABALHOS FUTUROS

As técnicas de análise espaço-temporais ainda não são amplamente incorporadas na vigilância epidemiológica do Sistema Único de Saúde. Nossas futuras análises permitirão identificar de maneira visual as áreas prioritárias para ações de controle e prevenção da disseminação da doença. A evidência de possíveis dependências espaciais poderá suscitar hipóteses de determinantes sociais que possam estar implicados na perpetuação da LV no estado.

7. OUTRAS ATIVIDADES

Participação no curso pré-PIBIC. Além participação como coautor em um artigo na publicação de um artigo na revista *Geospatial Health*. O artigo é resultado da dissertação de mestrado de uma aluna do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde, conforme mostra o *e-mail* abaixo:



Referências Bibliográfica

- ASSUNCAO, R. M. et al. Mapas de taxas epidemiológicas: uma abordagem Bayesiana. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro v. 14, n. 4, p. 713-723, Out. 1998.
- BARBOSAA, I. R. et al. aspectos da coinfeção leishmaniose visceral e HIV no Nordeste do Brasil. **Revista Baiana de Saúde Pública**, v. 37, n. 3, p. 672–687, 2011.
- RIBEIRO, I. Leishmaniose Visceral Humana No Município De Natal-Rn: Análise Clínico-Epidemiológica E Espacial. **Revista Ciência Plural**, v. 2, n. 1, p. 89–101, 2016.
- BELO, V. S. et al. Factors Associated with Visceral Leishmaniasis in the Americas: A Systematic Review and Meta-Analysis. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 7, n. 4, p. e2182, 25 abr. 2013.
- BISPO, A. J. B. et al. Pulmonary involvement in human visceral leishmaniasis: Clinical and tomographic evaluation. **PLOS ONE**, v. 15, n. 1, p. e0228176, 30 jan. 2020.
- BORGES, B. K. A. et al. Avaliação do nível de conhecimento e de atitudes preventivas da população sobre a leishmaniose visceral em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 4, p. 777-784, Abr. 2008.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Guia de Vigilância em Saúde**. 1ª. Ed. Atual. Brasília: Ministério da Saúde, 2016. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_1ed_atual.pdf.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. **Guia de vigilância em saúde**. Brasília: Ministério da Saúde: [s.n.]. Disponível em: <www.saude.gov.br/svs>. Acesso em: 12 mar. 2020.
- CAVALCANTE, F. R. A. et al. Human visceral leishmaniasis: Epidemiological, temporal and spacial aspects in Northeast Brazil, 2003-2017. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo**, v. 62, 2020.
- CAMPOS, R. et al. Epidemiological aspects and spatial distribution of human and canine visceral leishmaniasis in an endemic area in northeastern Brazil. **Geospatial Health**, v. 12, n. 1, 11 maio 2017.
- CECCARELLI, M. et al. Unusual signs and symptoms in HIV-positive patients coinfectd with leishmania spp: The importance of neglected tropical disease in differential diagnosis. **Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences**,

v. 6, n. 5, p. 843–847, 2018.

CLOOTS, K. et al. Male predominance in reported Visceral Leishmaniasis cases: Nature or nurture? A comparison of population-based with health facility-reported data. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 14, n. 1, p. e0007995, 29 jan. 2020.

GÓES, M. A. O.; JERALDO, V. de L. S.; OLIVEIRA, A. S. Urbanização da leishmaniose visceral: aspectos clínicos e epidemiológicos em Aracaju, Sergipe, Brasil. **Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade**, Rio de Janeiro, v. 9, n. 31, p. 119-126, 2013.

GONTIJO, C. M. F.; MELO, M. N. Leishmaniose visceral no Brasil: quadro atual, desafios e perspectivas. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 7, n. 3, p. 338–349, set. 2004.

HARHAY, M. O. et al. Urban parasitology: Visceral leishmaniasis in Brazil. **Trends in Parasitology**, v. 27, n.9, p. 403-409, set. 2011.

IBGE. **Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística**. 2020. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br>. Acesso em: 26 mar. 2020.

KULLDORFF, M. A spatial scan statistic. **Communications in Statistics - Theory and Methods**, v. 26, n. 6, p. 1481–1496, 27 jan. 1997.

LENK, E. J. et al. **Productivity Loss Related to Neglected Tropical Diseases Eligible for Preventive Chemotherapy: A Systematic Literature Review** **PLOS Neglected Tropical Diseases** Public Library of Science, , 18 fev. 2016.

LIMA, I. D. et al. Changing demographics of visceral leishmaniasis in northeast Brazil: Lessons for the future. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 12, n. 3, p. e0006164, 6 mar. 2018.

LIMA, S. V. M. A. et al. Spatial and temporal analysis of tuberculosis in an area of social inequality in Northeast Brazil. **BMC Public Health**, v. 19, n. 1, p. 873, 4 dez. 2019.

LINDOSO, J. A. L.; CUNHA, M. A.; QUEIROZ, I. T.; MOREIRA, C. H. V. Leishmaniasis–HIV coinfection: Current challenges. **HIV/AIDS - Research and Palliative Care**, v. 8, p. 147–156, 2016.

LUZ, Z. M. P. DA. Participação da população na prevenção da leishmaniose visceral: como superar as lacunas? **Cadernos de Saúde Pública**, v. 32, n. 6, 2016.

MENDES, A. M. P. et al. Zoneamento bioclimático para a raça ovina Dorper no Estado de Pernambuco. **Pesq. agropec. bras.**, Brasília, v. 49, n. 12, p. 986-993, Dec. 2014.

MITRA, A. K.; MAWSON, A. R. Neglected tropical diseases: Epidemiology and global burden. **Tropical Medicine and Infectious Disease**, v. 2, n. 3, 5 ago. 2017.

OPAS. Organização Pan-americana de Saúde. **Leishmanioses: Informe Epidemiológico das Américas**. Disponível em: <http://www.paho.org/leishmaniose-visceral-nas-americas>. Acesso em 26 mar 2020.

RIBEIRO, C. J. N. **Análise dos padrões espaciais, temporais e espaço-temporais da leishmaniose visceral e sua associação com a vulnerabilidade social no Nordeste brasileiro**. 2020. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, 2020.

SERGIPE. Secretaria do Estado da Saúde. **Saúde estadual reúne municípios para discutir o controle da leishmaniose**. 2018. Disponível em: <https://www.saude.se.gov.br/?p=24906>. Acesso em: 26 mar. 2020.

SANTOS, G. B. et al. Estudo bioclimático das regiões litorânea, agreste e semiárida do estado de Sergipe para avicultura de corte e postura. *Ciência Rural*, Santa Maria, v. 44, n.1, p. 123-128, 2014

SOUZA, E. C. O. et al. Varredura espaço-temporal para identificação de áreas de risco para hospitalização de crianças por asma em Mato Grosso. **Rev. bras. epidemiol.**, São Paulo, v. 22, e190019, 2019.

WENG, H.-B.; CHEN, H.-X.; WANG, M.-W. Innovation in neglected tropical disease drug discovery and development. **Infectious Diseases of Poverty**, v. 7, n. 1, p. 67, 18 dez. 2018.

WERNECK, G. L. Controle da leishmaniose visceral no Brasil: o fim de um ciclo? **Cadernos de Saúde Pública**, v. 32, n. 6, 2016.

World Health Organization. (2012). **Accelerating work to overcome the global impact of neglected tropical diseases**: a roadmap for implementation: executive summary. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/70809>.

WHO. **World Health Organization**. Disponível em: <<https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>>. Acesso em: 21 mai. 2020.

ZUBEN, A. P. B. VON; DONALÍSIO, M. R. Dificuldades na execução das diretrizes do Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral em grandes municípios brasileiros. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 32, n. 6, 2016.